



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>A61K 31/34, 9/20</b>		A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 98/58643</b> (43) Date de publication internationale: 30 décembre 1998 (30.12.98)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01285</p> <p>(22) Date de dépôt international: 19 juin 1998 (19.06.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/07795 23 juin 1997 (23.06.97) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): SANOFI [FR/FR]; 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): ABRAMOVICI, Bernard [FR/FR]; 56, rue du Luminaire, F-34990 Juvignac (FR). GAUTIER, Jean-Claude [FR/FR]; 13, rue Gustave Courbet, F-34830 Clapiers (FR). GROMENIL, Jean-Claude [FR/FR]; 6, La Voie Romaine, F-34560 Mountbazin (FR). MARRIER, Jean-Marie [FR/FR]; Avenue de la Fontvin, F-34970 Lattes (FR).</p> <p>(74) Représentant commun: SANOFI; Service Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HU, ID, IL, IS, JP, KR, LK, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, VN, YU, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	
<p>(54) Title: SOLID PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING BENZOFURANE DERIVATIVES</p> <p>(54) Titre: COMPOSITION PHARMACEUTIQUE SOLIDE CONTENANT DES DERIVES DE BENZOFURANNE</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The invention concerns a solid pharmaceutical composition for oral administration, characterised in that it comprises a benzofuran derivative with antiarrhythmic activity or one of its pharmaceutically acceptable salts, as active principle, and a pharmaceutically acceptable non-ionic hydrophilic surfactant, optionally associated with one or several pharmaceutical vehicles.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>La présente invention concerne une composition pharmaceutique solide pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.</p>			

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Irlande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

"Composition pharmaceutique solide contenant des dérivés de benzofuranne"

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à une nouvelle composition pharmaceutique pour administration orale contenant comme principe actif un dérivé de benzofuranne.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide pour administration orale contenant comme principe actif, un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique.

Par "dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique", on désigne dans le cadre de la présente invention, un composé benzofurannique choisi parmi ceux décrits dans les brevets US 3248401, US 5223510 et EP 338746 ainsi que dans les demandes de brevet WO 88/07996, WO 89/02892, WO 90/02743 et WO 94/29289.

De l'ensemble de ces composés, on peut citer, de manière préférentielle, le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-méthylsulfonamidobenzofuranne ou dronédarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 5223510 de même que le 2-n-butyl-3-(3,5-diido-4-diéthylaminoéthoxy-benzoyl) benzofuranne ou amiodarone et ses sels pharmaceutiquement acceptables décrits dans le brevet US 3248401.

De même, par "composition pharmaceutique solide", on entend essentiellement une composition pharmaceutique formée en totalité d'ingrédients solides pulvérulents et compressibles à la température ambiante, comprenant le principe actif et les excipients, ces ingrédients étant essentiellement sous forme de poudre.

Par conséquent, les compositions pharmaceutiques dites semi-solides, formées de substances se présentant sous forme pâteuse ou cireuse lorsqu'elles sont portées à température modérée (< 70°C), ne font pas partie de l'invention.

Les composés antiarythmiques utilisés dans le cadre de l'invention, notamment la dronédarone et l'amiodarone sous forme de leur chlorhydrate, sont caractérisés par une faible solubilité en milieu aqueux.

A titre d'exemple, la courbe de solubilité du chlorhydrate de dronédarone à température ambiante et en fonction du pH révèle une solubilité maximale vers les pH de 3 à 5, d'environ 1 à 2mg/ml mais très faible à des pH de l'ordre de 6 à 7 puisqu'elle n'est plus que 10 µg/ml à pH = 7.

Quant au chlorhydrate d'amiodarone, sa solubilité est, à température ambiante, de 0,3 à 0,9 mg/ml dans la gamme de pH de 3 à 4 et de quelques µg/ml à pH = 7.

Ainsi, il est possible de dissoudre 400mg de chlorhydrate de dronédarone dans 200 ml de milieu aqueux tamponné à pH = 4 (solution aqueuse 0,1M en NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>).

Par contre, dans ce milieu dilué au 1/10 par une solution aqueuse tamponnée à

pH = 7 (solution aqueuse 0,1M en Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), le chlorhydrate de dronédarone précipite (pH du milieu final : 6,7).

5 Ces conditions de solubilité étant semblables à celles enregistrées dans le tractus gastro-intestinal, on peut supposer que le chlorhydrate de dronédarone risque d'être soumis, dans l'estomac, à des conditions acides favorables à sa solubilisation mais de rencontrer, au contraire, un milieu de pH = 6 à 7 dès son entrée dans l'intestin, c'est-à-dire un milieu non solubilisant dans lequel il va 10 précipiter.

Ce comportement en milieu intestinal permet probablement d'expliquer *in vivo*, la faible biodisponibilité du chlorhydrate de dronédarone et les différences observées après administration en présence ou non de nourriture.

15 En fait, on a remarqué que la biodisponibilité du chlorhydrate de dronédarone chez le chien comme chez l'homme est exaltée après la prise de nourriture, en particulier des graisses, qui peut modifier fortement la cinétique de précipitation de ce principe actif et aussi favoriser sa mise en émulsion.

20 Comme l'absorption de nourriture provoque la sécretion de sels biliaires, qui sont des agents tensioactifs anioniques, celle-ci pourrait sembler-t-il influencer de manière favorable la solubilisation du chlorhydrate de dronédarone.

Toutefois, des tests effectués à cet effet, ont montré au contraire que ce principe actif précipite en présence de sels biliaires tel que le taurocholate de sodium.

25 La mise au point d'une composition pharmaceutique orale de dronédarone, d'amiodarone ou de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, capable d'éviter la précipitation du principe actif en milieu neutre et de réduire la variabilité d'absorption plasmatique de ce principe actif, c'est-à-dire d'amener une biodisponibilité acceptable indépendamment de la présence de nourriture, reste d'un intérêt essentiel.

30 Or, on a maintenant trouvé de manière surprenante que l'association d'un agent tensioactif hydrophile non ionique à la dronédarone, l'amiodarone ou à leurs sels pharmaceutiquement acceptables, permet de maintenir la solubilisation de ce principe actif en milieu neutre et de réduire, chez l'homme, sa variabilité d'absorption dans le sang.

35 Cette observation est d'autant plus surprenante que des tests préliminaires effectués sur chien n'ont pas permis de montrer qu'un agent tensioactif hydrophile non ionique était capable d'augmenter la biodisponibilité à jeun du chlorhydrate

de dronedarone, et par la même occasion, de réduire la variabilité d'absorption plasmatique de ce principe actif.

Ainsi, l'invention se rapporte à une composition pharmaceutique solide pour administration orale comprenant un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.

Cette composition pharmaceutique peut se présenter sous toute forme pharmaceutique solide convenant à l'administration orale telle que comprimé sécable ou non, granule, gélule, poudre en sachet unitaire.

En conséquence, un autre objet de l'invention se rapporte à la composition pharmaceutique orale ci-dessus sous forme de comprimé, granule, gélule ou poudre.

L'agent tensioactif hydrophile non ionique utilisé dans la composition de l'invention peut être choisi parmi :

- o des copolymères oxyde d'éthylène/oxyde de propylène ci-après dénommés poloxamères tels que le poloxamère 124 commercialisé sous la marque SYNPERONIC® PE/L44; le poloxamère 188 commercialisé sous la marque PLURONIC® F68 ou SYNPERONIC® PE/F68; le poloxamère 237 commercialisé sous la marque PLURONIC® F87 ou SYNPERONIC® PE/F87; le poloxamère 338 commercialisé sous la marque SYNPERONIC® PE/F108 ou le poloxamère 407 commercialisé sous la marque PLURONIC® F127, SYNPERONIC® PE/F127 ou LUTROL® F127.
- o des huiles de ricin polyéthoxylées telles que celles commercialisées sous la marque CREMOPHOR® RH40.
- o des polysorbates éthoxylés tels que les polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60 et polysorbate 80 commercialisés respectivement sous les marques TWEEN® 20, TWEEN® 40, TWEEN® 60, et TWEEN® 80.
- o ou encore des hydroxystéarates de polyéthylène tels que l'hydroxystéarate de polyéthylène 660 commercialisé sous la marque SOLUTOL® HS15.

A titre d'agent tensioactif préféré, on peut citer le poloxamère 407.

Habituellement, le tensioactif hydrophile non ionique en question est incorporé dans les compositions solides de l'invention à raison de 1% à 50% en poids par rapport au principe actif sous forme de base quelque soit la forme pharmaceutique, unitaire ou non, adoptée pour leur conditionnement.

Pour la préparation de compositions solides sous forme de comprimé ou conditionnées sous forme de gélule, on utilisera par exemple de 1% à 20% en poids de tensioactif par rapport au principe actif sous forme de base, de préférence de 5% à 15%.

5 A titre indicatif mais non limitatif, la quantité de principe actif peut varier de 50 à 500mg par unité d'administration sous forme de comprimé, ce qui entraîne l'incorporation d'une quantité d'agent tensioactif entre 0,5 et 100mg. Ces quantités d'agent tensioactif se révèlent parfaitement acceptables avec des formes pharmaceutiques telles que comprimé ou gélule dont les tailles resteront 10 compatibles avec une administration orale.

15 A titre préférentiel, des compositions pharmaceutiques solides de l'invention par exemple sous forme de comprimé ou de gélule peuvent contenir de 200 à 400mg de principe actif calculés sous forme de base et de 5% à 15% plus particulièrement 10% en poids de tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

15 Pour un conditionnement sous forme de poudre en sachet unitaire, on pourra utiliser de 1% à 50% en poids d'agent tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

20 Outre, le tensioactif en question, les compositions sous forme solide, selon l'invention, comprendront d'autres excipients pharmaceutiques généralement utilisés dans l'élaboration de formes pharmaceutiques orales.

25 Ces substances sont parfaitement connues de l'homme du métier qui pourra aisément les sélectionner selon le type de composition orale choisi.

30 A titre d'exemples non limitatifs, on peut citer des liants généralement des dérivés cellulosiques comme la méthylcellulose, l'hydroxyéthylcellulose, la méthylhydroxypropylcellulose ou encore des macrogols tels que le macrogol 6000; des agents d'écoulement tels que la silice colloïdale; des polymères ou copolymères de vinylpyrrolidone tels que la polyvinylpyrrolidone; des diluants tels que le lactose ou le mannitol; des amidons tels que l'amidon de blé ou de maïs; des lubrifiants tels que le stéarate de magnésium ou le stéaryl fumarate de sodium.

35 Les compositions de l'invention peuvent être préparées par mise en oeuvre de procédés connus comprenant notamment des techniques de granulation par voie sèche ou humide, par fusion ou par compression directe pour la formation de comprimés.

Par exemple, on peut préparer des comprimés par granulation humide en mélangeant au stade initial l'ensemble des ingrédients y compris le principe actif et l'agent tensioactif, à l'exception toutefois du lubrifiant.

On réalise ensuite des opérations de mouillage avec de l'eau purifiée, sèchage et calibrage du grain obtenu, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

5 Selon des variantes de cette méthode :

10 a) on mélange au stade initial l'ensemble des ingrédients y compris le principe actif à l'exception du tensioactif et du lubrifiant et on poursuit par des opérations de mouillage avec une solution aqueuse du tensioactif, granulation, sèchage, calibrage, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

ou

15 b) on mélange au stade initial l'ensemble des ingrédients y compris le principe actif et le tensioactif à l'exception du liant et du lubrifiant et on poursuit par la suite par des opérations de mouillage avec une solution aqueuse du liant, granulation, sèchage, calibrage, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

20 On peut également modifier ces méthodes en incluant un procédé de granulation continu faisant appel à la technique du lit d'air fluidisé au stade de l'opération de mouillage.

25 En outre, il est possible d'utiliser également un procédé par lequel on mélange au stade initial l'ensemble des ingrédients, à l'exception du lubrifiant, que l'on chauffe à une température de l'ordre de 60°C à 65°C. On réalise alors des opérations de granulation à chaud, calibrage après refroidissement, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

30 Selon des techniques de granulation par voie sèche, on mélange d'abord l'ensemble des ingrédients comprenant le principe actif et le tensioactif à l'exception du lubrifiant et on poursuit alors par des opérations de tamisage, compactage, calibrage, lubrification et compression ou remplissage direct de gélules.

35 Finalement, on peut opérer par compression directe en mettant en oeuvre la suite des opérations suivantes : mélange des ingrédients dont le principe actif et l'agent tensioactif sauf le lubrifiant puis tamisage et mélange, ensuite lubrification et finalement compression ou remplissage direct de gélules.

Les caractéristiques et avantages des compositions orales selon l'invention apparaîtront à la lumière de la description ci-après à partir de compositions orales particulières données à titre d'exemple en référence aux dessins ci-annexés.

**I. Essai de maintien en solution à pH = 6,7**

**A. Principe actif seul**

On a réalisé des solutions à 2mg/ml de chlorhydrate de dronédarone en milieu tamponné phosphate acide ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) à pH=4,5 pendant 2 heures à 37° C en présence ou non de x% de tensioactif hydrophile non ionique à étudier, calculés en poids par rapport au principe actif sous forme de base.

On a ensuite dilué cette solution au 1/10ème dans un milieu phosphate neutre ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4+\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), le pH de la solution finale étant de 6,7.

Après 2 heures à 37°C, on a filtré sur filtre de marque ACRODISC® de 5 µm et dosé le principe actif en solution par spectrométrie U.V.

On a ainsi obtenu les résultats suivants :

Agent tensioactif	x%	% de chlorhydrate de dronédarone en solution
TWEEN® 20	50	65
TWEEN® 40	50	63
TWEEN® 60	50	74
TWEEN® 80	50	69
SYNPERONIC® PE/F68	50	74
SYNPERONIC® PE/F87	50	75
SYNPERONIC® PE/F127	50	95
CREMOPHOR® RH 40	50	64
SOLUTOL® HS 15	50	59
SYNPERONIC® PE/F127	10	78
SYNPERONIC® PE/F127	5	63
-	-	5

**B. Principe actif sous forme de comprimé**

30

On a réalisé des solutions à 2mg/ml de chlorhydrate de dronédarone (exprimé sous forme de base) en milieu tamponné phosphate acide ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ) à pH = 4,5 ou à 2mg/ml de chlorhydrate d'amiodarone, dans un milieu tamponné à pH = 3,5.

35

Ces solutions ont été obtenues en mettant à dissoudre des comprimés de chlorhydrate de dronédarone ou de chlorhydrate d'amiodarone contenant ou non 10% de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127), à savoir :

7

	Comprimés	
	$\alpha$ (mg)	A (mg)
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400mg de base)	426	426
Méthylhydroxypropylcellulose	12	12
Lactose monohydraté	63,6	63,6
Amidon de maïs modifié	60	60
Polyvinylpyrrolidone	30	30
Silice colloïdale anhydre	2,4	2,4
SYNPERONIC® PE/F127	-	40
Stéarate de magnésium	6	6
	600	640

	Comprimés	
	$\beta$ (mg)	B (mg)
Chlorhydrate d'amiodarone	200	200
Lactose monohydraté	71	71
Amidon de maïs modifié	66	66
Polyvinylpyrrolidone réticulée	6	6
Silice colloïdale anhydre	2,4	2,4
SYNPERONIC® PE/F127	-	20
Stéarate de magnésium	4,6	4,6
	350	370

25

Après 2 heures de dissolution à 37° C, on dilue ces solutions au 1/10ème dans un milieu phosphate neutre ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), le pH de la solution finale étant de 6,7.

30

On a alors poursuivi le test comme décrit au paragraphe A. ci-dessus et on a obtenu les résultats suivants :

35

	% de chlorhydrate de dronédarone en solution
Comprimé $\alpha$	4,6
Comprimé A	80

	% de chlorhydrate d'amiadarone en solution
5 Comprimé $\beta$	55
Comprimé B	100

10 Ces résultats montrent que, dans des comprimés, l'incorporation de 10% en poids de poloxamère 407 par rapport à la dronédarone base ou au chlorhydrate d'amiadarone, permet de maintenir en solution de 80% à 100% de principe actif durant 2 heures.

## II. Tests de pharmacocinétique

15 Des tests comparatifs avec le chlorhydrate de dronédarone ont été effectués sur 16 volontaires de sexe masculin, 8 d'entre eux étant à jeun, les 8 autres non.

20 Ces essais ont été pratiqués à partir de comprimés de l'invention : l'un à 10% en poids d'agent tensioactif par rapport au poids de dronédarone sous forme de base, (Comprimé A ci-dessus), l'autre à 5% en poids du même tensioactif (Comprimé C ci-dessous) à savoir :

25	Comprimé C	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400mg de base)	426	
Méthylhydroxypropylcellulose	12	
Lactose monohydraté	63,6	
Amidon de maïs modifié	60	
Polyvinylpyrrolidone	30	
Silice colloïdale anhydre	2,4	
SYNPERONIC® PE/F127	20	
30 Stéarate de magnésium	6	
	620	

35 comparativement à des compositions dépourvues d'agent tensioactif hydrophile non ionique, c'est-à-dire :

- comprimé  $\alpha$  ci-dessus
- gélule dotée d'une composition de formulation :

	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 200mg de base)	213
Amidon de maïs modifié	86,2
Lactose monohydraté	129,2
Talc	48
Silice colloïdale anhydre	1,2
Stéarate de magnésium	2,4
	480

5

10

Chacun de ces volontaires a reçu une dose unique de chlorhydrate de dronédarone équivalant à 800mg de base sous forme de gélule ci-dessus, de Comprimé  $\alpha$ , de Comprimé A ou de Comprimé C, chaque dose unique étant espacée de la suivante d'une période de 7 jours.

15

20

Chez chaque sujet, on a alors effectué des dosages plasmatiques de dronédarone 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 12, 16 et 24 heures après administration et on a relevé les concentrations maximales de ce principe actif (C max en ng/ml) ainsi que l'aire sous les courbes définies par la concentration du principe actif en fonction du temps (AUC en ng.h/ml).

On a répété ce protocole dans une deuxième série d'essais effectués sur les deux mêmes groupes de 8 volontaires alternés, à savoir les 8 volontaires à jeun effectuant le test non à jeun et vice versa.

25

Les résultats obtenus à jeun sont reproduits à la Figure I en annexe et ceux obtenus non à jeun apparaissent à la Figure II en annexe sur lesquelles :

30

- la courbe dénommée "gélule" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec la composition sous forme de gélule.
- la courbe dénommée "Comprimé  $\alpha$ " représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec le Comprimé  $\alpha$
- la courbe dénommée "Comprimé A" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec le Comprimé A contenant 10% de tensioactif SYNPERONIC<sup>®</sup> PE/F127.
- la courbe dénommée "Comprimé C" représente la concentration plasmatique moyenne obtenue avec le Comprimé C contenant 5% de tensioactif SYNPERONIC<sup>®</sup> PE/F127.

35

De ces courbes, on peut notamment :

10

1) déduire que la présence de l'agent tensioactif exalte la biodisponibilité à jeun du principe actif.

2) dresser les tableaux comparatifs suivants à partir des résultats des C max et AUC obtenus avec chaque formulation chez les volontaires non à jeun par rapport aux résultats correspondants chez les volontaires à jeun, ramenés à 1 :

TABLEAU I

Rapport des C max	Traitement			
	gélule	Comprimé $\alpha$	Comprimé C	Comprimé A
A jeun	1	1	1	1
Non à jeun	12,5	10,3	4,8	2,7

TABLEAU II

Rapport des AUC	Traitement			
	gélule	Comprimé $\alpha$	Comprimé C	Comprimé A
A jeun	1	1	1	1
Non à jeun	16,7	8,9	5,3	3,2

Ces tableaux montrent que l'agent tensioactif est capable de réduire d'un facteur 2 à 5 les variations de concentrations plasmatiques maximales en principe actif obtenues chez le sujet non à jeun par rapport au sujet à jeun (Tableau I).

De même, on peut conclure que les variations importantes de biodisponibilité enregistrées avec des compositions sans tensioactif ont pu être réduites d'un facteur 1,5 à 5 (Tableau II).

Les Exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

EXEMPLE 1

Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation suivante:

11

Ingrédients	mg	%
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Méthylhydroxypropylcellulose	21,1	3,25
Lactose monohydraté	46,55	7,2
Amidon de maïs	45,5	7
Polyvinylpyrrolidone	65	10
Poloxamère 407	40	6,15
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

par application du procédé ci-dessous:

On mélange, après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 35,9g de méthylhydroxypropylcellulose, 79,1g de lactose monohydraté, 77,4g d'amidon de maïs et 82,9g de polyvinylpyrrolidone.

On humecte le mélange avec 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127) en solution dans 408g d'eau purifiée et on granule. On sèche la masse humide à une température de l'ordre de 50°C et on calibre sur tamis de 1,250mm d'ouverture de maille. Au grain ainsi calibré, on mélange 27,6g de polyvinylpyrrolidone, 4,4g de silice colloïdale anhydre et 5,5g de stéarate de magnésium puis on comprime le mélange final à raison de 650mg par unité.

## EXEMPLE 2

### Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 1 par application du procédé ci-dessous :

On mélange après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 35,9g de méthylhydroxypropylcellulose, 79,1g de lactose monohydraté, 77,4g d'amidon de maïs, 82,9g de polyvinylpyrrolidone et 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127). On humecte ensuite le mélange avec de l'eau purifiée puis on procède de la même manière qu'à l'Exemple 1 pour obtenir des comprimés d'un poids de 650mg par unité.

35

EXEMPLE 3Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

5 On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 1, par application du procédé ci-dessous :

10 On mélange, après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 79,1g de lactose monohydraté, 77,4 g d'amidon de maïs, 82,9g de polyvinylpyrrolidone et 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127). On humecte le mélange avec 35,9g de méthylhydroxypropylcellulose en solution dans 408g d'eau purifiée et on granule. On sèche la masse humide à une température de l'ordre de 50°C et on calibre sur tamis de 1,250mm d'ouverture de maille. Au grain ainsi calibré, on mélange 27,6g de polyvinylpyrrolidone, 4,4g de silice colloïdale anhydre et 5,5g de stéarate de magnésium puis on comprime le mélange final à raison de 650mg par unité.

15

EXEMPLE 4Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

20 On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation suivante :

Ingrédients	mg	%
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400 mg de base)	426	65,5
Cellulose microcristalline	65	10
Silice colloïdale anhydre	2,6	0,4
Lactose anhydre	42,65	6,6
Polyvinylpyrrolidone	13	2
Poloxamère 407	40	6,15
Macrogol 6000	57,5	8,85
Stéarate de magnésium	3,25	0,5
	650	100

35 par mise en œuvre du procédé ci-dessous :

On mélange, après tamisage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 110,5g de cellulose microcristalline, 2,2g de silice colloïdale anhydre, 72,5g de lactose anhydre, 22,1g de polyvinylpyrrolidone, 68g de poloxamère 407 (SYNPERONIC®

PE/F127) et 97,8g de macrogol 6000. Sous agitation lente, on porte la température du mélange à 65°C, en cuve thermostatée. On granule ce mélange sous agitation rapide, refroidit jusqu'à température ambiante puis calibre. Au grain calibré, on mélange alors 2,2g de silice colloïdale anhydre et 5,5g de stéarate de magnésium puis on comprime le mélange final à raison de 650mg par unité.

5 Ce procédé de granulation peut être également réalisé en appareillage à lit d'air fluidisé.

#### EXAMPLE 5

10

##### Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 4, par application du procédé ci-dessous :

15

On mélange, après calibrage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 110,5g de cellulose microcristalline, 2,2g de silice colloïdale anhydre, 72,5g de lactose anhydre, 22,1g de polyvinylpyrrolidone, 68g de poloxamère 407 fondu (SYNPERONIC® PE/F127) et 97,8g de macrogol 6000 fondu.

20

On poursuit ensuite de la même manière qu'à l'Exemple 4 pour obtenir des comprimés d'un poids de 650 mg par unité.

#### EXAMPLE 6

25

##### Comprimé de chlorhydrate de dronédarone

On a préparé des comprimés de chlorhydrate de dronédarone de formulation identique à celle de l'Exemple 4, toutefois après remplacement du macrogol 6000 par une quantité équivalente de poloxamère 407, et ce, par application du procédé ci-dessous :

30

On mélange après calibrage, 724,2g de chlorhydrate de dronédarone, 110,5g de cellulose microcristalline, 2,2g de silice colloïdale anhydre, 72,5g de lactose anhydre, 22,1g de polyvinylpyrrolidone et 166,7g de poloxamère 407 (SYNPERONIC® PE/F127).

On poursuit ensuite de la même manière qu'à l'Exemple 4 pour obtenir des comprimés d'un poids de 650mg par unité.

35

EXEMPLES 7 et 8

En suivant les procédés décrits précédemment, on a préparé des comprimés de formulation suivante :

5

a)

Ingrédients	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400mg de base)	426
Cellulose microcristalline	26
Amidon de maïs	45,5
Polyvinylpyrrolidone	65
Poloxamère 407	40
Silice colloïdale anhydre	2,6
Stéarate de magnésium	3,25
Lactose monohydraté	41,65
	650

10

15

b)

20

25

30

Ingrédients	mg
Chlorhydrate de dronédarone (correspondant à 400mg de base)	213
Cellulose microcristalline	13
Amidon de maïs	22,75
Polyvinylpyrrolidone	32,5
Poloxamère 407	20
Silice colloïdale anhydre	1,3
Stéarate de magnésium	1,625
Lactose monohydraté	20,825
	325

35

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique solide pour administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, comme principe actif, et un agent tensioactif hydrophile non ionique pharmaceutiquement acceptable, éventuellement en association avec un ou plusieurs excipients pharmaceutiques.  
5
2. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique est la dronedarone ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.  
10
3. Composition pharmaceutique selon la Revendication 1, caractérisée en ce que le dérivé de benzofuranne à activité antiarythmique est l'amiodarone ou un des ses sels pharmaceutiquement acceptables.  
15
4. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le sel pharmaceutiquement acceptable est le chlorhydrate.  
20
5. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 4, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est choisi parmi des poloxamères, des huiles de ricin polyéthoxylées, des polysorbates éthoxylés et des hydroxystéarates de polyéthylène.  
25
6. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est choisi parmi les poloxamère 124, poloxamère 188, poloxamère 237, poloxamère 338, poloxamère 407, polysorbate 20, polysorbate 40, polysorbate 60, polysorbate 80 et le produits CREMOPHOR® RH 40 ou SOLUTOL® HS15.  
30
7. Composition pharmaceutique selon la Revendication 5 ou 6, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionisé est le poloxamère 407.  
35

16

8. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'agent hydrophile non ionique est présent à raison de 1% à 50% en poids du principe actif sous forme de base.
- 5 9. Composition pharmaceutique selon la Revendication 8 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est présent à raison de 1% à 20% en poids du principe actif sous forme de base.
- 10 10. Composition pharmaceutique selon la Revendication 9, sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce que l'agent tensioactif hydrophile non ionique est présent à raison de 5% à 15% en poids du principe actif sous forme de base.
- 15 11. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient de 50 à 500mg de principe actif.
- 20 12. Composition pharmaceutique selon la Revendication 11 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce qu'elle contient de 200 à 400mg de principe actif.
- 25 13. Composition pharmaceutique selon une des Revendications 1 à 12 sous forme de comprimé ou de gélule, caractérisée en ce qu'elle contient de 200 à 400mg de principe actif calculés sous forme de base et 10% en poids d'agent tensioactif hydrophile non ionique par rapport au principe actif sous forme de base.

30

35

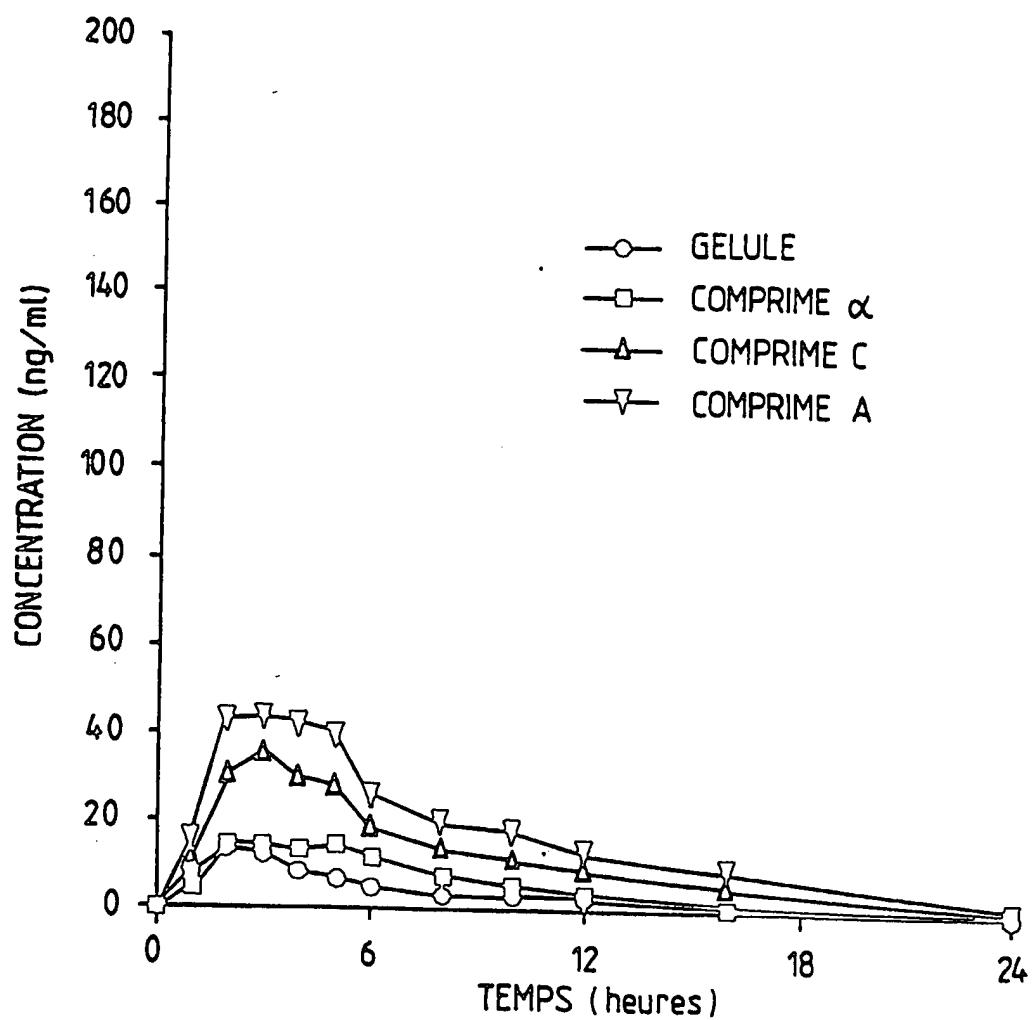


FIG. 1

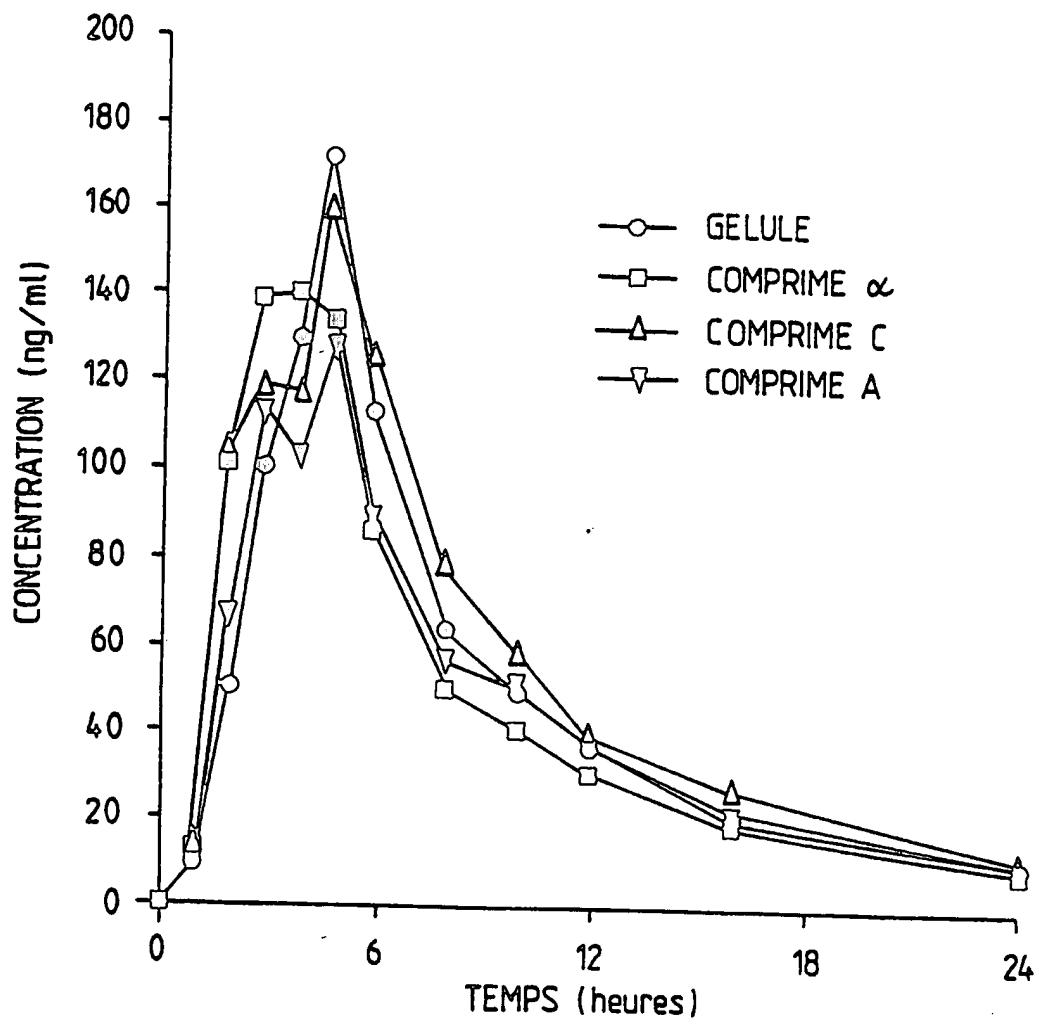


FIG. 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 98/01285A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K31/34 A61K9/20

According to International Patent Classification(IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	FR 2 735 978 A (SANOFI) 3 January 1997 see the whole document ---	1-13
A	US 5 118 707 A (R. CHATTERJEE ET AL.) 2 June 1992 see claims see examples ---	1-13
A	WO 97 17064 A (SANOFI) 15 May 1997 see claims ---	1-13 -/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 October 1998

Date of mailing of the international search report

12/10/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarpioni, U

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 98/01285

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 8,  21 August 1995  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 93077,  XP002057969  see abstract  &amp; R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS  OF POLYSORBATE 80 ON AMIODARONE INTESTINAL  ABSORPTION IN THE RAT"  INT. J. PHARM.,  vol. 122, no. 1, 2, 1995, pages 1-8,  ---</p>	1-13
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 6,  8 August 1994  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 65480,  XP002057970  see abstract  &amp; R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS  OF SURFACTANTS ON AMIODARONE INTESTINAL  ABSORPTION.I.SODIUM LAURYL SULFATE."  PHARM. RES.,  vol. 11, no. 7, 1994, pages 1042-1047,  ---</p>	1-13
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 26,  29 December 1969  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 128658,  XP002057971  see abstract  &amp; J. L. RAVIN ET AL.: "EFFECT OF  POLYSORBATE 80 ON THE SOLUBILITY AND IN  VIVO AVAILABILITY OF  2-BUTYL-3-BENZOFURANYL  4-'2-(DIETHYLAMINO)ETHOXY!-3,5-DIIODOPHENYL  KETONE HYDROCHLORIDE (SKF 33134 A)." J. PHARM. SCI.,  vol. 58, no. 10, 1969, pages 1242-1245,  ---</p>	1-13

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No  
PCT/FR 98/01285

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
FR 2735978	A 03-01-1997	AU 6462596	A 05-02-1997		
		CA 2222304	A 23-01-1997		
		EP 0835105	A 15-04-1998		
		WO 9702031	A 23-01-1997		
		NO 976125	A 26-02-1998		
US 5118707	A 02-06-1992	NONE			
WO 9717064	A 15-05-1997	FR 2740686	A 09-05-1997		
		AU 7499096	A 29-05-1997		
		EP 0858325	A 19-08-1998		
		NO 981967	A 30-06-1998		

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Document International No
PCT/FR 98/01285

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 A61K31/34 A61K9/20

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	FR 2 735 978 A (SANOFI) 3 janvier 1997 voir le document en entier ----	1-13
A	US 5 118 707 A (R. CHATTERJEE ET AL.) 2 juin 1992 voir revendications voir exemples ----	1-13
A	WO 97 17064 A (SANOFI) 15 mai 1997 voir revendications ---- ----	1-13

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

### \* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "S" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

5 octobre 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12/10/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarpioni, U

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Demande Internationale No
PCT/FR 98/01285

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 123, no. 8,  21 août 1995  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 93077,  XP002057969  voir abrégé  &amp; R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS  OF POLYSORBATE 80 ON AMIODARONE INTESTINAL  ABSORPTION IN THE RAT"  INT. J. PHARM.,  vol. 122, no. 1, 2, 1995, pages 1-8,  ----</p>	1-13
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 121, no. 6,  8 août 1994  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 65480,  XP002057970  voir abrégé  &amp; R. V. MARTIN-ALGARRA ET AL.: "EFFECTS  OF SURFACTANTS ON AMIODARONE INTESTINAL  ABSORPTION.I.SODIUM LAURYL SULFATE."  PHARM. RES.,  vol. 11, no. 7, 1994, pages 1042-1047,  ----</p>	1-13
A	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 71, no. 26,  29 décembre 1969  Columbus, Ohio, US;  abstract no. 128658,  XP002057971  voir abrégé  &amp; J. L. RAVIN ET AL.: "EFFECT OF  POLYSORBATE 80 ON THE SOLUBILITY AND IN  VIVO AVAILABILITY OF  2-BUTYL-3-BENZOFURANYL  4-'2-(DIETHYLAMINO)ETHOXY!-3,5-DIIODOPHENYL  KETONE HYDROCHLORIDE (SKF 33134 A)." J. PHARM. SCI.,  vol. 58, no. 10, 1969, pages 1242-1245,  -----</p>	1-13

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 98/01285

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)			Date de publication
FR 2735978 A	03-01-1997	AU	6462596 A		05-02-1997
		CA	2222304 A		23-01-1997
		EP	0835105 A		15-04-1998
		WO	9702031 A		23-01-1997
		NO	976125 A		26-02-1998
US 5118707 A	02-06-1992	AUCUN			
WO 9717064 A	15-05-1997	FR	2740686 A		09-05-1997
		AU	7499096 A		29-05-1997
		EP	0858325 A		19-08-1998
		NO	981967 A		30-06-1998